

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 octobre 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/085393 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 35/78, A61P 15/00

SEVENIER, Cédric [FR/FR]; 15, rue Camille Claudel,  
F-24130 Prignonieux (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01295

(74) Mandataire : ABELLO, Michel; Cabinet Peuscet, 78,  
avenue Raymond Poincaré, F-75116 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 15 avril 2002 (15.04.2002)

(81) États désignés (national) : CA, JP, US.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR).

(26) Langue de publication : français

**Publiée :**

(30) Données relatives à la priorité :  
01/05463 23 avril 2001 (23.04.2001) FR

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
BERKEM [FR/FR]; Marais Ouest, 24680 Gardonne (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BOURGES-

(54) Title: HOP EXTRACTS AND USE THEREOF IN THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT HAVING ESTROGENIC  
PROPERTIES

(54) Titre : EXTRAITS DE HOUBLON ET LEUR UTILISATION DANS LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT AYANT  
DES PROPRIETES OESTROGENES

(57) Abstract: A hop extract obtained from the female hop cones of certain varieties of hops, primarily comprising the following  
prenylflavanoid constituents: xanthohumol, isoxanthohumol and 8-prenylnaringenine, in defined weight proportions. The inventive  
extract is used in the production of a medicament having estrogenic properties, used to treat physiological disorders related to peri-  
menopause or menopause such as hot flushes. The medicament can also be used in dietary compositions of food supplements and  
cosmetic compositions.

(57) Abrégé : Extrait de houblon, obtenu à partir de cônes femelles de houblon de certaines variétés de houblon, renfermant parmi  
les prénylflavonoïdes majoritairement les trois constituants suivants: xanthohumol, isoxanthohumol et 8-prénylnaringénine, dans  
des proportions pondérales définies. Un tel extrait est utilisé pour la préparation d'un médicament ayant des propriétés ostrogènes,  
destiné au traitement des troubles physiologiques liés à la périmonopause ou la ménopause, tels que les bouffées de chaleur. Il peut  
aussi être utilisé dans des compositions diététiques des compléments alimentaires et des compositions cosmétiques.

WO 02/085393 A1

## EXTRAITS DE HOUBLON ET LEUR UTILISATION DANS LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT AYANT DES PROPRIÉTÉS OESTROGÈNES

La présente invention concerne des extraits de houblon, et leur utilisation dans la préparation d'un médicament ayant des propriétés œstrogènes.

Les inflorescences femelles en cône du houblon sont utilisées depuis longtemps dans la fabrication de la bière. Elles sont riches en matières minérales (surtout sels de potassium) et renferment également des tannins, des amines, des pectines, des traces d'histamine, et de nombreux polyphénols dont des flavonoïdes : rutoside, quercitroside, astragaloside, ainsi que des chalcones et des flavanones isoprénylées, telles que le xanthohumol, l'isoxanthohumol et la 8-prénylnaringénine.

L'activité œstrogène du houblon a déjà été reconnue et attestée par un usage en médecine traditionnelle. Récemment, on a pu identifier les propriétés bénéfiques du xanthohumol contre l'ostéoporose (US-A-5 679 716), ainsi que celles de la 8-isopenténylnaringénine (Planta Medica 1998, 64, p. 516-519). Cependant des extraits polyphénoliques de différentes variétés de houblon étudiés par De Keukeliere et al. dans Pharm. Pharmacol. Lett. 1997, 2/3, p. 83-86 ont montré une activité œstrogène sans que cette dernière puisse être attribuée au xanthohumol ou au desméthylxanthohumol.

De manière surprenante, les inventeurs ont découvert que si un extrait de houblon est produit à partir d'inflorescences femelles issues de certaines variétés de houblon et en particulier s'il renferme, parmi les prénylflavonoïdes, majoritairement les trois constituants suivants : le xanthohumol, l'isoxanthohumol et la 8-prénylnaringénine (ou 8-isopenténylnaringénine), il présente une activité œstrogène supérieure aux extraits de houblon classiques.

La présente invention concerne donc un extrait de houblon obtenu à partir de cônes femelles de houblon *Humulus lupulus* issus d'au moins une des variétés de houblon suivantes : *brewer's gold*, *cascade*, *cluster*, *colombus*, *galena*, *northern brewer*, *nugget*, *zeus*, *magnum*, *perle* ou *taurus* et renfermant parmi les prénylflavonoïdes, majoritairement les trois constituants suivants : le xanthohumol, l'isoxanthohumol et la 8-prénylnaringénine.

De préférence l'extrait renferme, en outre, au moins un autre prénylflavonoïde parmi : le desméthylxanthohumol, la tétrahydroxygéranylchalcone, le 5-prénylxanthohumol, le déhydrocycloxanthohumol, l'hydrate de déhydrocycloxanthohumol, la 6-prénylnaringénine, la 8-géranylnaringénine, la 6-géranylnaringénine, et la 3'-géranylchalconaringénine.

De manière avantageuse, l'extrait selon l'invention renferme au moins 3 % en poids de prénylflavonoïdes.

Les propriétés œstrogènes sont particulièrement mises en évidence lorsque les proportions pondérales desdits trois constituants dans 100 g d'extrait sec sont les suivantes : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de  $0,5 \cdot 10^{-3}$  à 10 g de 8-prénylnaringénine, et de préférence comprises dans les gammes de 3 à 15 g de xanthohumol, de 3 à 30 g d'isoxanthohumol et de 0,01 à 5 g de 8-prénylnaringénine.

L'extrait selon la présente invention peut être utilisé pour la préparation d'un médicament ayant des propriétés œstrogènes, et notamment pour le traitement des variations hormonales liées à la périménopause et à la ménopause, qui provoquent des modifications physiologiques entraînant des problèmes tels que bouffées de chaleur, problèmes de l'humeur et de la mémoire, incontinence urinaire, perte de l'intégrité de la structure du tissu de soutien de la peau, perte de cheveux, baisse d'activité des glandes sudoripares, sécheresse vaginale, ostéoporose, maladies cardio-vasculaires, etc...

Un tel médicament peut être destiné en particulier au traitement des bouffées de chaleur survenant lors de la périménopause ou de la ménopause. Les posologies sont par exemple de l'ordre de 3 mg/Kg corporel et par jour.

Le mélange spécifique des trois molécules xanthohumol, isoxanthohumol et 8-prénylnaringénine dans les proportions relatives suivantes : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de  $0,5 \cdot 10^{-3}$  à 10 g de 8-prénylnaringénine, et de préférence comprises dans les gammes de 3 à 15 g de xanthohumol, de 3 à 30 g d'isoxanthohumol et de 0,01 à 5 g de 8-prénylnaringénine, pour 100 g d'extrait sec, peut également être utilisé pour la préparation d'un médicament ayant des propriétés ou activités œstrogènes, et destiné en

particulier au traitement des troubles physiologiques liés à la périménopause et la ménopause, telles que les bouffées de chaleur.

Le mélange précité, ou l'extrait selon la présente invention, peuvent également être utilisés dans des compositions diététiques (par exemple sous forme de poudres, gélules, comprimés, capsules, ampoules, boissons), dans des compléments alimentaires ou dans des compositions cosmétiques (par exemple sous forme de crèmes, gels, lotions...).

La présente invention va être illustrée par les exemples suivants :

10 **Exemple 1 :**

a) Extraction

Des cônes femelles de houblon *Humulus lupulus* issus de la variété *northern brewer* (origine hallertauer) sont coupés en morceaux de quelques centimètres. On réalise une extraction solide/liquide de ces cônes par un solvant organique (ou un mélange de solvants). Le solvant est ensuite filtré, pour éliminer le végétal épuisé. On récupère le filtrat sur lequel on effectue une extraction liquide/liquide, puis on récupère la seconde phase que l'on soumet à des procédés de séparation physique (de type membranaire) pour éliminer principalement les macromolécules présentes. Le liquide obtenu est finalement séché, broyé finement et conditionné.

b) Test in vitro

Le test in vitro utilisé a été développé par Littlefield en 1990 (Endocrinology 1990, 127, p. 2757-2762).

25 La variante de la lignée cellulaire utilisée est sensible aux œstrogènes auxquels elle répond non par une activité proliférative, mais par une activité de stimulation d'une enzyme, la phosphatase alcaline. Ce test renseigne sensiblement et spécifiquement sur l'activité œstrogène car parmi les stéroïdes, seuls les œstrogènes répondent à ce test et parviennent à stimuler l'activité enzymatique. L'activité œstrogène peut également être déclenchée par des substances non stéroïdiennes à activité "œstrogenelike" comme les phytoœstrogènes. Les réponses œstrogéniques obtenues ci-dessous sont bloquées par l'anti-œstrogène de référence mis en présence, ce qui indique une activité médiée par le

35 récepteur aux œstrogènes.

Le modèle est une lignée cellulaire Ishikawa (Var. I) de l'adénocarcinome de l'endomètre humain (Etabli par Nishida : Acta Obstet Gynaec Jap 1985, 37 : 1103-1111.).

Le test est basé sur l'identification d'une activité phosphatase  
5 alcaline (PA) mettant en évidence une activité œstrogénique.

En effet, la phosphatase alcaline hydrolyse le p-nitrophénol phosphate en p-nitrophénol qui donne une réaction colorée.

Le dosage consiste à mesurer l'absorbance à 405 nm après 72 h d'incubation.

10 Deux témoins ont été utilisés :

- Témoin positif =  $17\beta$ Estradiol,
- Témoin négatif = Antioestrogène ICI182,780 de chez Zeneca

Les extraits mis en présence à une concentration de 2 microgrammes/ml sont :

- 15
- Extrait de soja titré à 7 % en poids d'isoflavones
  - Extrait de soja titré à 20 % en poids d'isoflavones
  - Extrait "classique" de houblon
  - Extrait de houblon selon l'invention renfermant les proportions respectives suivantes en xanthohumol, isoxanthohumol et 8-prénylnaringénine : 5, 7 et 0,06 % en poids.
- 20

c) Résultats

Ils sont présentés dans le Tableau I ci-après :

TABLEAU I

EXTRAITS	ABSORBANCE à 405 nm
Extrait de soja à 7 % d'isoflavones	0,300
Extrait de soja à 20 % d'isoflavones	0,405
Extrait de houblon selon l'invention	0,360
Extrait de houblon "classique"	0,210

25 Le  $17\beta$ Estradiol donne une courbe décrivant la relation attendue dose-effet (œstrogénique par activation de la phosphatase alcaline).

Il existe par ailleurs également une relation dose-effet lors de l'utilisation d'extraits de soja à teneur croissante en isoflavones. Ce résultat valide l'activité œstrogénique reconnue des isoflavones mais

surtout valide le test mis en place pour des composés non stéroïdiens à activité phytoœstrogénique.

En ce qui concerne les extraits, les observations sont les suivantes :

- 5       – L'extrait de soja titré à 7 % d'isoflavones donne une réponse œstrogénique faible mais significative.
- L'extrait de soja titré à 20 % d'isoflavones donne une réponse œstrogénique importante et significativement supérieure à celle retrouvée pour l'extrait de soja titré à 7 % d'isoflavones, validant l'effet œstrogénique reconnu du soja lié à la dose
- 10       validant l'activité du test.
- L'extrait de houblon dit "classique" est un extrait de houblon couramment trouvé dans le commerce qui montre peu d'activité et de surcroît plus faible que celle observée avec l'extrait de
- 15       soja à 7 % d'isoflavones de soja. Il ne présente donc qu'un intérêt moyen eu égard à son potentiel phytoœstrogénique.
- L'extrait de houblon selon l'invention possède une activité œstrogénique beaucoup plus importante que l'extrait classique de houblon du commerce et qu'un extrait de soja titré à 7 %
- 20       d'isoflavones.
- L'extrait de houblon selon l'invention donne des résultats phytoœstrogéniques proches de ceux obtenus avec un extrait d'isoflavones de soja titré à 20 % d'isoflavones.

#### d) Conclusion

25       On peut déduire de cet exemple que l'extrait de houblon selon l'invention donne des activités œstrogènes similaires à celles obtenues avec un extrait de soja titré à 20 % en poids d'isoflavones, et supérieure à celles d'un extrait classique de houblon.

#### Exemple 2 :

30       Des extraits de houblon *Humulus lupulus* issus de diverses variétés ont été préparés et testés selon un protocole identique à celui de l'exemple 1. Leurs proportions en xanthohumol, isoxanthohumol et 8-prénylnaringénine ont été dosées par HPLC.

Les résultats sont regroupés dans le Tableau II suivant :

TABLEAU II

Variété	Origine	% dans extrait sec			Absorbance à 405 nm
		X	IX	8PN	
Hallertau	Hallertauer	4	8	0,01	0,020
Hersbruck	Hallertauer	2,8	9	0,03	0,023
Saaz	Saazer	3	4	0,003	0,090
Horizon	Osu	5,5	2	0,1	0,100
Cluster	Idaho	4	2	0,003	0,160
Colombus	Washington	6	7	0,02	0,200
Cascade	Washington	2	15	0,005	0,210
Galena	Idaho	5	0,02	0,003	0,270
Perle	Oregon	2	12	0,0007	0,280
Taurus	Washington	8	20	0,015	0,300
Brewer's gold	Hallertauer	8	0,5	0,002	0,300
Nugget	Oregon	7	0,1	0,08	0,320
Northern	Hallertauer	5	7	0,06	0,360

X = Xanthohumol

IX = Isoxanthohumol

8PN = 8-prénylnaringénine

Ces résultats montrent que la plupart des variétés testées présentent une absorbance égale ou supérieure à celle de l'extrait de houblon classique (0,210), c'est-à-dire des propriétés œstrogènes équivalentes ou supérieures.

On remarque que les propriétés œstrogènes sont particulièrement élevées lorsque les inflorescences extraites sont issues d'au moins une des variétés de houblon suivantes : *galena*, *perle*, *taurus*, *brewer's gold*, *nugget* et *northern brewer*. Des résultats similaires ont également été obtenus avec les variétés *Zeus* et *Magnum*.

**Exemple 3 :**

Une gélule de taille 1 renfermant les composants suivants :

- 60 mg d'extrait selon l'invention (var. *northern brewer*)
- 200 mg de maltodextrine
- 5        - 10 mg de silice colloïdale
- 5 mg de stéarate de magnésium

a été ingérée, deux fois par jour, par une patiente de poids corporel 60 Kg. Après un mois de traitement cette dernière a constaté une nette diminution des bouffées de chaleur.



## REVENDICATIONS

1 – Extrait de houblon obtenu à partir de cônes femelles du houblon *Humulus lupulus* issus d'au moins une des variétés de houblon  
5 suivantes : *brewer's gold*, *cascade*, *cluster*, *colombus*, *galena*, *northern brewer*, *nugget*, *zeus*, *magnum*, *perle* ou *taurus* et renfermant parmi les prénylflavonoïdes, majoritairement les trois constituants suivants : le xanthohumol, l'isoxanthohumol et la 8-prénylnaringénine.

2 – Extrait de houblon selon la revendication 1 caractérisé en ce  
10 qu'il renferme au moins un autre prénylflavonoïde parmi : le desméthylxanthohumol, le tétrahydroxygéranylchalcone, le 5-prénylxanthohumol, le déhydrocycloxanthohumol, le déhydrocycloxanthohumol hydrate, la 6-prénylnaringénine, la 8-géranylnaringénine, la 6-géranylnaringénine, la 3'-  
15 géranylchalconaringénine.

3 – Extrait de houblon selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il renferme au moins 3 % en poids de prénylflavonoïdes.

4 – Extrait selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce  
20 qu'il renferme lesdits trois constituants dans les proportions pondérales suivantes : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de  $0,5 \cdot 10^{-3}$  à 10 g de 8-prénylnaringénine, dans 100 g d'extrait sec.

5 – Extrait selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce  
25 qu'il renferme lesdits trois constituants dans les proportions pondérales suivantes : de 3 à 15 g de xanthohumol, de 3 à 30 g d'isoxanthohumol et de 0,01 à 5 g de 8-prénylnaringénine, dans 100 g d'extrait sec.

6 – Utilisation de l'extrait selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament ayant des propriétés œstrogènes.

30 7 – Utilisation de l'extrait selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles physiologiques liés à la périménopause et la ménopause.

8 – Utilisation selon la revendication 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des bouffées de chaleur.

35 9 – Utilisation d'un mélange de xanthohumol, d'isoxanthohumol et de 8-prénylnaringénine dans les proportions pondérales relatives

suivantes dans 100 g d'extrait sec : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de  $0,5 \cdot 10^{-3}$  à 10 g de 8-prénylnaringénine pour la préparation d'un médicament ayant des propriétés œstrogènes.

10 – Utilisation d'un mélange de xanthohumol, d'isoxanthohumol  
5 et de 8-prénylnaringénine dans les proportions pondérales relatives suivantes dans 100 g d'extrait sec : de 3 à 15 g de xanthohumol, de 3 à 30 g d'isoxanthohumol et de 0,01 à 5 g de 8-prénylnaringénine pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles physiologiques liés à la périménopause et la ménopause.

10 11 – Utilisation selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des bouffées de chaleur.

12 – Composition diététique renfermant l'extrait selon les revendications 1 à 5 ou un mélange de xanthohumol, d'isoxanthohumol et de 8-prénylnaringénine dans les proportions pondérales relatives  
15 suivantes dans 100 g d'extrait sec : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de 0,5 à 10 g de 8-prénylnaringénine.

13 – Complément alimentaire renfermant l'extrait selon les revendications 1 à 5 ou un mélange de xanthohumol, d'isoxanthohumol et de 8-prénylnaringénine dans les proportions pondérales relatives  
20 suivantes dans 100 g d'extrait sec : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de 0,5 à 10 g de 8-prénylnaringénine.

14 – Composition cosmétique renfermant l'extrait selon les revendications 1 à 5 ou un mélange de xanthohumol, d'isoxanthohumol et de 8-prénylnaringénine dans les proportions pondérales relatives  
25 suivantes dans 100 g d'extrait sec : de 1 à 30 g de xanthohumol, de 0,01 à 50 g d'isoxanthohumol et de 0,5 à 10 g de 8-prénylnaringénine.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01295

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K35/78 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, PASCAL, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online!          BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE,          PHILADELPHIA, PA, US;          December 2000 (2000-12)          MILLIGAN S R ET AL: "The endocrine          activities of 8-prenylnaringenin and          related hop (Humulus lupulus L.)          flavonoids."          Database accession no. PREV200100078337          XP002185291          abstract          &amp; JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY &amp;          METABOLISM,          vol. 85, no. 12, December 2000 (2000-12),          pages 4912-4915,          ISSN: 0021-972X</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2002

Date of mailing of the international search report

19/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: al Application No  
PCT/FR 02/01295

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 39 350 A (PLANTEXTRAKT GMBH & CO KG) 22 February 2001 (2001-02-22) column 1, line 1 -column 2, line 52 ---	1-5
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1990 SONGSAN S ET AL: "CHALCONES FROM METHANOL EXTRACT OF HUMULUS-LUPULUS" Database accession no. PREV199293114904 XP002185292 abstract & KAWASAKI MEDICAL JOURNAL, vol. 16, no. 2-3, 1990, pages 117-125, ISSN: 0385-0234 ---	1-5
X	EP 0 679 393 A (HOECHST JAPAN) 2 November 1995 (1995-11-02) cited in the application page 1, line 1 -page 2, line 26 -----	1-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01295

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19939350	A	22-02-2001	DE 19939350 A1	22-02-2001
EP 0679393	A	02-11-1995	JP 7285856 A	31-10-1995
			AT 162073 T	15-01-1998
			AU 695696 B2	20-08-1998
			AU 1653595 A	19-10-1995
			CA 2147419 A1	22-10-1995
			DE 69501419 D1	19-02-1998
			DE 69501419 T2	25-06-1998
			DK 679393 T3	14-09-1998
			EP 0679393 A2	02-11-1995
			ES 2116642 T3	16-07-1998
			FI 951856 A	22-10-1995
			HU 71603 A2	29-01-1996
			NO 951498 A	23-10-1995
			US 5679716 A	21-10-1997

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derni Internationale No  
PCT/FR 02/01295A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K35/78 A61P15/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, PASCAL, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE BIOSIS 'en ligne! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; décembre 2000 (2000-12) MILLIGAN S R ET AL: "The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (Humulus lupulus L.) flavonoids." Database accession no. PREV200100078337 XP002185291 abrégé &amp; JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY &amp; METABOLISM, vol. 85, no. 12, décembre 2000 (2000-12), pages 4912-4915, ISSN: 0021-972X</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 août 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi

Internationale No

PCT/FR 02/01295

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 199 39 350 A (PLANTEXTRAKT GMBH & CO KG) 22 février 2001 (2001-02-22) colonne 1, ligne 1 - colonne 2, ligne 52 ---	1-5
X	DATABASE BIOSIS 'en ligne! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1990 SONGSAN S ET AL: "CHALCONES FROM METHANOL EXTRACT OF HUMULUS-LUPULUS" Database accession no. PREV199293114904 XP002185292 abrégé & KAWASAKI MEDICAL JOURNAL, vol. 16, no. 2-3, 1990, pages 117-125, ISSN: 0385-0234 ---	1-5
X	EP 0 679 393 A (HOECHST JAPAN) 2 novembre 1995 (1995-11-02) cité dans la demande page 1, ligne 1 - page 2, ligne 26 -----	1-11

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No  
PCT/FR 02/01295

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 19939350	A	22-02-2001	DE 19939350 A1	22-02-2001
EP 0679393	A	02-11-1995	JP 7285856 A	31-10-1995
			AT 162073 T	15-01-1998
			AU 695696 B2	20-08-1998
			AU 1653595 A	19-10-1995
			CA 2147419 A1	22-10-1995
			DE 69501419 D1	19-02-1998
			DE 69501419 T2	25-06-1998
			DK 679393 T3	14-09-1998
			EP 0679393 A2	02-11-1995
			ES 2116642 T3	16-07-1998
			FI 951856 A	22-10-1995
			HU 71603 A2	29-01-1996
			NO 951498 A	23-10-1995
			US 5679716 A	21-10-1997